

引文格式:王舒,张红.干细胞治疗角膜损伤的研究进展[J].眼科新进展,2018,38(12):1191-1195.
doi:10.13389/j.cnki.rao.2018.0281

【文献综述】

干细胞治疗角膜损伤的研究进展

王舒 张红

Progress in research on stem cell for the treatment of corneal injury

WANG Shu,ZHANG Hong

[Abstract] Incomplete corneal repair and excessive healing can lead to serious complications. Based on the clinical cases of medical treatment at the Department of Ophthalmology, this paper sums up the new methods of using stem cells to treat corneal injury, sums up the development process of corneal stem cell deficiency, and provides the basis for future clinical treatment. The problems and challenges faced by the present research are pointed out.

Key words: corneal limbal stem cells; damage repair; stem cell transplantation

【摘要】 角膜不完全的修复和过度的愈合均能导致严重的并发症。本文归纳了目前应用干细胞治疗角膜损伤的新方法,总结整理了角膜干细胞缺乏治疗的发展进程,为今后的临床治疗提供依据,指出了目前研究面临的问题和挑战。

【关键词】 角膜缘干细胞;损伤修复;干细胞移植

【中图分类号】 R722.2

角膜是位于眼睛最外面的透明、无血管的结构,直接暴露于环境。它既是主要的屈光间质,又是重要的保护屏障。角膜容易被化学烧伤、热灼伤、机械损伤,以及长期配戴角膜接触镜、泪膜不稳定、感染、其他相关疾病以及屈光手术等因素损伤,损伤后触发的角膜组织愈合多形成瘢痕。因此,角膜损伤的治疗是重要的临床研究课题。角膜缘干细胞移植目前被认为是改善各种病因所致角膜缘干细胞缺乏(limbal stem cell deficiency, LSCD)的症状和功能最有希望的治疗方法。热灼伤及化学性角膜烧伤是移植角膜上皮干细胞(limbal epi-

thelial stem cell,LESC)以改善损伤的上皮创伤的主要临床适应证。

1 干细胞在角膜上皮损伤的治疗进展

1.1 自体角膜缘干细胞移植

自体角膜缘干细胞移植 (limbal autograft transplantation, LAT) 首先由 Barraquer 在 50 多年前应用于单侧烧伤患者^[1], 而后这一术式被广泛应用, 国内外多次报道过该治疗的治疗效果。在 Baylis 等^[2]对角膜烧伤后行 LAT 的成年患者随访中, 发现 1 a 后治愈或部分治愈率为 75% ~ 81%, 3 a 后约为 70%, 这充分说明了该方法仍是临床上治疗 LSCD 的重要手段之一。

当需要较大量的自体角膜缘干细胞组织移植时,人们常常担心会对供体眼造成医院性的 LSCD。而 Busin 等^[3]通过回顾 2005 年 1 月至 2014 年 12 月接受 LAT 治疗的 18 例患者,并对捐献眼取组织进行细胞体外培养、细胞免疫组织化学染色、组织学参数等多项指标进行对比分析,得出了与目前观点相反的结论。在 LAT 术后甚至更长的时间,可以从供体

眼供体区域再次分离出 LESC, 并且取材区与对照区分离出的 LESC 相比表现出相当稳定的生物学特性, 其细胞倍增能力、体外细胞传代次数、克隆形成和 K12 以及黏蛋白 1 标记物的表达在取材区和对照区获得的细胞中基本相同, 首次证明了手术对供体眼睛的无害性。这意味着 LAT 重复使用来自相同眼睛的可能性, 而且扩大了该治疗的适应证。

Rama 等^[4]通过临床研究发现,p63 标记极有可能是角膜缘干细胞的特殊标记,手术的成功率与具有 p63 标记细胞的比率有正相关性。当体外培养的细胞中含有的 p63 标记细胞比例大于 3% 时,移植的成功率约为 78%,反之,移植的成功率仅为 11%。这与人类角膜缘含有至少 5% 的干细胞的发现是一致的。当然,移植的成败也与初始眼部损伤类型和术后的并发症有关。也就是说,保证干细胞百分比是必要的,但不足以确保良好的临床结果。

1.2 同种异体干细胞移植 由于自体角膜缘干细胞移植仍然对于供体存在损伤的风险,进而发展了同种异体干细胞移植技术。哈尔滨医科大学附属第

一医院张红教授曾对各种原因所致的 12 例 LSCD 的患者行同种异体干细胞移植手术。其中有 5 例联合了角膜移植手术,5 例联合深板层角膜移植术 + 羊膜移植术,剩下 2 例仅联合羊膜移植术。这 12 例患者短期的(≤ 1 个月)术后视力及症状均得到明显改善。但随之而来也出现了新生血管的再次长入、角膜混浊,甚至排斥反应等。其中 1 例接受了“同种异体干细胞移植 + 深板层移植术”的患者术后 1 个月出现了明显的角膜排斥反应及新生血管长入,给予结膜下注射抗血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)药物及抗排斥药物治疗 2 个月,角膜植片排斥进展。再次行“深板层移植 + 羊膜移植”,术后视力及症状显著改善,随访至今。作者所在研究团队通过临床疗效的观察认为:将此方法联合抗 VEGF 药物 + 羊膜移植的治疗效果更佳,但由于本临床应用的病例数少,还不足以论证该联合治疗的疗效,今后还需较大的样本量深入研究。

角膜缘因其特殊的解剖结构:丰富的血管、淋巴管汇集,有密集的朗格汉细胞可以把异体抗原呈递给 T 细胞,同时干细胞的 HLA-II 类抗原的增强表达。这些均导致角膜缘成为免疫排斥的高危区域。因此,该治疗后的患者需终身应用免疫抑制剂,以预防移植排斥反应^[5]。研究表明,在应用了全身免疫抑制剂后,异体角膜缘干细胞移植的 5 a 存活率仅为 50%,甚至不如穿透性角膜移植(penetrating keratoplasty, PKP)的成功率^[6]。还有研究表明其存在移植排斥反应而再发生角膜新生血管(corneal neovascularization, CNV)危险,因此,临床上对此方法治疗 CNV 仍有很大争议^[7]。

1.3 体外扩增干细胞移植 因异体移植的排斥、供体来源短缺问题一直无法避免,于是发展了体外扩增细胞后移植技术。干细胞诱导分化技术与此同时也在不断发展,使得体外扩增的细胞种类也多样起来。为了让这些培养的细胞能更好地移植,研究人员又寻找了不同的生物支架作为移植的载体,下面分别介绍体外扩增的细胞种类及成果,以及生物膜支架的种类及优异性。

1.3.1 体外扩增 LAT Pellegrini 团队 1997 年应用了一种新的方法来治疗 LSCD,即移植体外扩增的 LESC 技术^[8]。这种方法现在已成为许多国家治疗 LSCD 的选择。该治疗包括在纤维蛋白支架上移植扩增的自体角膜缘上皮细胞。临床使用的移植物由干细胞及其后代瞬时扩增细胞(transient amplifying cells, TAC)组成。虽然体外培养形成的移植物中 LESC 的比例较小,但仍可以替代损伤的角膜缘上皮细胞并重新形成角膜上皮。培养的 LESC 与角膜缘自体移植相比较,对于严重单侧角膜烧伤的患者术后 6 个月的效果有着非常相似的成功率。体外培养 LESC 扩增所需的组织量是最小的,因此该方法是优选的^[9]。同种异体 LESC 培养物移植也已成功应

用。更欣喜的是,冷冻保存后扩增的 LESC 下调表达了组织相容性复合物(major histocompatibility complex, MHC),因此丧失了免疫原性,使得免疫排斥反应极少发生^[10]。

最近关于移植 LESC 的结果也存在争议。在一些研究中,术后 3 ~ 9 个月 DNA 分析没有发现移植的同种异体细胞,但角膜表面仍然保持稳定^[8,11]。在其他临床研究中,移植物在被排斥之前能存活 3 ~ 8 a,这也证明了移植细胞长时间存活的能力^[12]。目前的争议仍需进一步研究,以得到明确结论。

体外扩增的 LESC 培养物的缺点包括细胞传播次数的限制,同种异体移植排斥和疾病传播的风险增加。

1.3.2 体外扩增其他细胞移植 许多国家在双侧 LSCD 中也面临同种异体 LESC 移植的供体角膜短缺。由此又找到一些与角膜上皮功能相似的替代细胞源,以恢复眼表、促进伤口愈合。这些替代细胞源包括:培养的口腔黏膜上皮、毛囊、脐带内层干细胞,以及来自眼眶脂肪、骨髓或未成熟牙髓的间充质干细胞^[13]。

临床上常使用培养的自体口腔黏膜上皮移植,尽管成功率略低于 LESC 移植(接近 70%),但也是重要的发展方向^[14]。

Yang 等^[15]分离了小鼠的触须毛囊角化干细胞,将其培养在类似角膜缘特定微环境中,并上调转录因子 pax6 表达,下调转录因子复合物 b-catenin、Lef-1 表达,使毛囊干细胞可分化成角膜上皮样的细胞,由此又寻找到了一种可能的角膜上皮干细胞的替代细胞,但是其对于人体的应用方面还需进一步研究证明。

脐带内层的间充质干细胞和其上皮细胞均进行过角膜再生能力研究,其中脐带内层上皮细胞显示出了很有希望的结果。Saleh 等^[16]在脐带内层提出了一个新的细胞系,测试其能否成为角膜上皮干细胞的替代细胞,结果发现这种脐带分离出的干细胞表达了角膜上皮干细胞特异的 p63、ABCG2、BMI1 和 HES1 蛋白,然后以羊膜为载体移植到兔 LSCD 模型中,效果令人振奋。治疗后的兔角膜极少有新生血管和混浊,移植的细胞不但没有出现免疫排斥和瘤变,还能在羊膜上生长良好并分化成类似角膜上皮干细胞。这也成为了十分有发展前景的研究领域。

Holan 等^[17]制备了骨髓间充质干细胞、脂肪间充质干细胞以及角膜上皮干细胞,对其生长、分泌和分化特性进行了比较,对分别移植到角膜碱烧伤的兔模型中,并愈合过程的临床表现、角膜厚度、角膜重新上皮化程度、新生血管程度和抑制局部炎症反应进行了评价,发现骨髓间充质干细胞和角膜上皮干细胞的修复效果十分相近,并且均优于脂肪间充质干细胞的修复效果。由此得出结论,在自体角膜干细胞难以获得时,骨髓间充质干细胞可以作为替

代细胞进行治疗^[18]。

1.3.3 体外诱导多能干细胞移植 胚胎干细胞 (embryonic stem cell, ESC) 和可诱导多能干细胞 (inducible pluripotent stem cell, iPSC) 是可再生、容易扩增和储存的,这对干细胞治疗角膜疾病方面十分有吸引力。它们可以针对角膜缘进行分化,但这个过程尚未完全优化。使用恰当的可溶性因子,在特定时间段和合适的培养基对多能干细胞向角膜缘上皮分化有至关重要的作用。在将这些细胞放入临床实践之前,需要解决某些关键问题,例如诱变肿瘤发生的风险、高的培养诱导分化成本和不同 ESC 或 iPSC 中分化的能力等。

有学者体外培养胚胎干细胞,并成功诱导其分化成角膜上皮细胞^[19]。但胚胎干细胞分化来的角膜上皮细胞与健康成人自身的上皮细胞还是有差异的,所以还需要更多的动物实验来研究胚胎上皮分化所需的药物及微环境。

有研究体外培养了 iPSC,并在模拟角膜缘干细胞微环境的特殊培养基中成功将其诱导分化成角膜上皮干细胞,这些分化后的细胞表达了角蛋白 14、 Δ Np63 和转运蛋白 ABCG2 等特殊标记,为 iPSC 替代角膜上皮干细胞提供了可能^[20]。

1.4 细胞移植的生物膜支架 为了在移植过程中更容易处理细胞,将 LESC 培养在各种生物膜上,再缝合或胶合到受损眼的角膜缘区域,然后细胞随时间移动到裸露区域以愈合伤口。常用的生物膜有羊膜 (human amniotic membrane, HAM)、纤维蛋白膜等。在裸露的 HAM 上培养细胞,其作用基本上类似于角膜缘上皮基底膜^[21]。而且,它还可以为细胞提供良好的促进角膜缘干细胞生态稳定的细胞外基质^[22]。HAM 还可提供一些无免疫原性和有抗炎作用的生长因子。但是,在使用前需对 HAM 的传染病原体进行彻底筛查,并在无菌条件下适当储存。

细胞在纤维蛋白膜上能生长良好,避免了排斥反应,获得方式简便是其最突出的优势,但纤维蛋白膜降解速度快,并且它有阻碍细胞迁移的缺点,这也是在使用它进行 LESC 移植治疗角膜烧伤伤口时应考虑的问题^[23]。

热敏板上生长的细胞可在室温下分离成片,也就是说能在没有载体的情况下将其移植。Nishida 等^[24]在临床上尝试使用热敏板承载口腔黏膜细胞来治疗 LSCD 患者。术后 4 例患者均在 14 个月的随访期间保持了角膜的透明度。

体外培养细胞后移植的技术较为复杂,面临很多关键技术上的问题未能解决;并且对实施该方法的医疗机构要求较高,全面推广困难重重;此外,在移植培养过程中培养的细胞易瘤变,移植物移植入眼的过程中易携带病原体等。

1.5 单纯边缘上皮移植 单纯边缘上皮移植 (simple limbal epithelial transplantation, SLET) 是由印度

Kaliki 等^[25]于 2016 年首次报道。SLET 是先在患眼患处覆盖一层羊膜,再将提取的小块健侧眼角膜缘组织分成更细小的组织,并用纤维蛋白胶将其散在黏附于已覆盖的羊膜上,最后再覆盖一层羊膜或放置角膜绷带镜。该方法已应用在多种原因所致的 LSCD 的治疗上,如眼表鳞状细胞癌的治疗等。Basu 等^[26]对 SLET 的患者进行 1~4 a 的随访,125 眼中有 95 眼成功重建了健康的眼表。SLET 的临床疗效取得了良好的效果,并且这种治疗的手术成本较低,不存在排斥反应,不会给供体眼带来医源性的损伤。因此,SLET 有着广阔的发展前景。

2 干细胞在角膜基质损伤中的应用

人角膜缘基质含有表达祖细胞标志物 Pax6 和 ABCG2 的细胞,它们可以通过成纤维细胞生长因子-2 在体外诱导分化为角膜细胞。这些细胞还表达了间充质干细胞 (mesenchymal stem cell, MSC) 的标志物,可以在特殊培养基中分化成非角化细胞谱系^[27]。研究发现,人角膜缘的这种基质干细胞是多能的,符合国际细胞治疗协会所制定的 MSC 治疗标准^[28]。最近,与之十分相似的 MSC 已经从人类中心角膜基质分离出来^[29]。此外,表达 CD133 标记的单核祖细胞有分化成角膜细胞的能力^[30]。

在动物角膜创伤模型中,向角膜中注入角膜缘活检来源的人类基质干细胞,可有效防止角膜纤维瘢痕化形成,并促进角膜基质 ECM 的正常再生,其再生的结构类似于未受伤角膜。这些基质细胞抑制中性粒细胞迁移到受伤基质中,并抑制组织纤维的沉积^[31]。

除了角膜基质干细胞外,其他 MSC 也能显著降低碱烧伤模型中基质新生血管的形成,降低角膜不透明度和损伤后的炎症反应^[32]。

总之,在角膜损伤的动物实验研究中,角膜基质干细胞和其他 MSC 似乎成为一种有潜力的治疗角膜烧伤的工具,它能减轻基质纤维化和不透明度。这些实验数据为未来的临床试验打下基础。

3 干细胞在角膜内皮损伤中的应用

角膜内皮细胞 (corneal endothelial cells, CEC) 主要通过迁移和扩大来封闭伤口,而细胞增殖是次要的。人类 CEC 几乎不能在体内或体外扩增。人类 CEC 的存在也尚未得到确定。在角膜周边观察到慢循环内皮细胞和高核细胞比例的小细胞。它们表达了干细胞标记 Oct3/4、Wnt-1、Pax6 和 Sox2,并且端粒酶活性很高^[33]。因此,它们被假定为在伤口愈合过程中能够增殖和扩张的内皮祖细胞。

目前的研究着重于应用其他干细胞来增强角膜内皮的修复和愈合。有研究报道脐带血中分离出的 MSC 从体外移植到损伤的内皮层中,并获得内皮表型^[34]。CEC 由神经嵴干细胞分化而来,在角膜内

皮细胞缺陷的大鼠模型中报道了啮齿动物神经嵴干细胞在移植并覆盖 Descemet 膜后分化成了功能性的 CEC 样细胞^[35]。在动物内皮损伤模型的体内体外实验中, ROCK 抑制剂对内皮细胞的增殖迁移也有促进作用。这表明其潜在的治疗用途^[36]。ESC 以及 iPSC 也可能成为内皮细胞的重要替代来源, 有实验证明由 ESC 衍生出的功能性 CEC 样细胞在移植到具有 CEC 功能障碍的兔眼中后, 其角膜恢复透明^[37]。这些衍生细胞具有 CEC 标记 AQP1、NaI-K1-ATPase、V Ⅲ型胶原和 ZO-1 的高表达, 以及与 CEC 类似的基因谱^[38]。

以上为治疗角膜内皮损伤提供了新的思路, 为角膜内皮病变的治疗带来了新的希望。

4 结论

LSCD 的治疗手段越来越多, 并且越来越针对于病因进行治疗。从 1964 年首次提出眼表取材治疗 LCSD 到目前各种干细胞的治疗方法, 在 LSCD 的治疗上的确取得了相当多的成就和进步。但干细胞移植技术中仍然存在很多无法解释的问题, 还有很多问题等待我们进一步研究及验证。要解决这些问题就要继续完善对角膜干细胞的认知程度, 了解准确的特征, 掌握完善的损伤修复, 以及各种参与成分的相互作用机制。ESC 和 iPSC 是很有发展前景的研究方向。而新兴的单纯上皮移植技术虽然在临床上取得了可喜的成绩, 但是缺乏基础方面的研究, 未来还需进一步深入探究。

致谢: 感谢张红教授对本文学术及技术上的支持!

参考文献

[1] HOLLAND E J. Management of limbal stem cell deficiency: a historical perspective, past, present, and future [J]. *Cornea*, 2015, 34 (Suppl 10) : S9-15.

[2] BAYLIS O, FIGUEIREDO F, HENEIN C, LAKO M, AHMAD S. 13 years of cultured limbal epithelial cell therapy: a review of the outcomes [J]. *J Cell Biochem*, 2011, 112 (4) : 993-1002.

[3] BUSIN M, BREDA C, BERTOLIN M, BOVONE C, PONZIN D, FERRARI S, et al. Corneal epithelial stem cells repopulate the donor area within 1 year from limbus removal for limbal autograft [J]. *Ophthalmology*, 2016, 123 (12) : 2481-2488.

[4] RAMA P, MATUSKA S, PAGANONI G, SPINELLI A, De LUCA M, PELLEGRINI G. Limbal stem-cell therapy and long-term corneal regeneration [J]. *N Engl J Med*, 2010, 363 (2) : 147-155.

[5] HUANG S, DING T, RAO M Q. Ophthalmology for limbal stem cell autograft transplantation for corneal limbus failure [J]. *Rec Adv Ophthalmol*, 2004, 24 (4) : 285-286.

黄胜, 丁田, 饶芒前. 自体角膜缘干细胞移植治疗角膜缘功能衰竭症 [J]. 眼科新进展, 2004, 24 (4) : 285-286.

[6] SOLOMON A, ELLIES P, ANDERSON D F, TOUHAMI A, GRUTERICH M, ESPANA E M, et al. Long-term outcome of keratolimbal allograft with or without penetrating keratoplasty for total limbal stem cell deficiency [J]. *Ophthalmology*, 2002, 109 (6) : 1159-1166.

[7] YANG H, XUE J S, JIANG Q. Advances in the treatment of corneal neovascularization [J]. *Int Eye Sci*, 2016, 16 (4) : 665-669.

杨红, 薛劲松, 蒋沁. 角膜新生血管治疗的研究进展 [J]. 国际眼

科杂志, 2016, 16 (4) : 665-669.

[8] RAMA P, FERRARI G, PELLEGRINI G. Cultivated limbal epithelial transplantation [J]. *Curr Opin Ophthalmol*, 2017, 28 (4) : 387-389.

[9] ARORA R, DOKANIA P, MANUDHANE A, GOYAL J L. Preliminary results from the comparison of simple limbal epithelial transplantation with conjunctival limbal autologous transplantation in severe unilateral chronic ocular burns [J]. *Indian J Ophthalmol*, 2017, 65 (1) : 35-40.

[10] VASANIA V S, PRASAD P, GILL R K, MEHTA A, VISWANATHAN C, SARANG S, et al. Molecular and cellular characterization of expanded and cryopreserved human limbal epithelial stem cells reveal unique immunological properties [J]. *Exp Eye Res*, 2011, 92 (1) : 47-56.

[11] CHEN P, ZHOU Q, WANG J, ZHAO X, DUAN H, WANG Y, et al. Characterization of the corneal surface in limbal stem cell deficiency and after transplantation of cultured allogeneic limbal epithelial cells [J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2016, 254 (9) : 1765-1777.

[12] ESLANI M, HAQ Z, MOVAHEDAN A, MOSS A, BARADARAN-RAFI A, MOGLISHETTY G, et al. Late acute rejection after allograft limbal stem cell transplantation: evidence for long-term donor survival [J]. *Cornea*, 2017, 36 (1) : 26-31.

[13] LIU Z S, JIANG R F, KONG J, SHEN H Y, XUE Z G, FAN G P. Corneal limbal stem cell transplantation in the treatment of corneal diseases [J]. *Rec Adv Ophthalmol*, 2011, 31 (12) : 1194-1197.

刘振山, 江荣峰, 孔珺, 沈海雁, 薛志刚, 范国平. 角膜缘干细胞移植治疗角膜疾病的研究进展 [J]. 眼科新进展, 2011, 31 (12) : 1194-1197.

[14] OSEI-BEMPONG C, FIGUEIREDO F C, LAKO M. The limbal epithelium of the eye--a review of limbal stem cell biology, disease and treatment [J]. *Bioessays*, 2013, 35 (3) : 211-219.

[15] YANG K, JIANG Z, WANG D, LIAN X, YANG T. Corneal epithelial-like transdifferentiation of hair follicle stem cells is mediated by pax6 and beta-catenin/Lef-1 [J]. *Cell Biol Int*, 2009, 33 (8) : 861-866.

[16] SALEH R, REZA HM. Short review on human umbilical cord lining epithelial cells and their potential clinical applications [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2017, 8 (1) : 222.

[17] HOLAN V, TROSAN P, CEJKA C, JAVORKOVA E, ZAJICOVA A, HERMANKOVA B, et al. A comparative study of the therapeutic potential of mesenchymal stem cells and limbal epithelial stem cells for ocular surface reconstruction [J]. *Stem Cells Transl Med*, 2015, 4 (9) : 1052-1063.

[18] ZHAO Y, YU S S. Research status of bone marrow mesenchymal stem cells and corneal injury repair [J]. *Rec Adv Ophthalmol*, 2017, 37 (11) : 1093-1096.

赵云, 于莎莎. 骨髓间充质干细胞与角膜损伤修复的研究现状 [J]. 眼科新进展, 2017, 37 (11) : 1093-1096.

[19] BRZESZCZYNSKA J, SAMUEL K, GREENHOUGH S, RAMAESH K, DHILLON B, HAY D C, et al. Differentiation and molecular profiling of human embryonic stem cell-derived corneal epithelial cells [J]. *Int J Mol Med*, 2014, 33 (6) : 1597-1606.

[20] CASAROLI-MARANO R P, NIETO-NICOLAU N, MARTÍNEZ-CONESA E M, EDEL M, B ÁA. Potential role of induced pluripotent stem cells (iPSCs) for cell-based therapy of the ocular surface [J]. *J Clin Med*, 2015, 4 (2) : 318-342.

[21] SAGHIZADEH M, WINKLER M A, KRAMEROV A A, HEMMATI D M, GHAM C A, DIMITRIJEVICH S D, et al. A simple alkaline method for decellularizing human amniotic membrane for cell culture [J]. *PLoS One*, 2013, 8 (11) : e79632.

[22] YAZDANPANAH G, JABBEHDARI S, DJALILIAN A R. Limbal and corneal epithelial homeostasis [J]. *Curr Opin Ophthalmol*, 2017, 28 (4) : 348-354.

[23] YEUNG A M, FARAJ L A, MCINTOSH O D, DHILLON V K, DUA H S. Fibrin glue inhibits migration of ocular surface epithelial cells [J]. *Eye (Lond)*, 2016, 30 (10) : 1389-1394.

[24] NISHIDA K, YAMATO M, HAYASHIDA Y, WATANABE K, YAMAMOTO K, ADACHI E, et al. Corneal reconstruction with tissue-engineered cell sheets composed of autologous oral mucosal epithelium [J]. *N Engl J Med*, 2004, 351 (12) : 1187-1196.

[25] KALIKI S, MOHAMMAD F A, TAHILIANI P, SANGWAN V S. Concomitant simple limbal epithelial transplantation after surgical excision of ocular surface squamous neoplasia [J].

Am J Ophthalmol,2017,174:68-75.

[26] BASU S,SUREKA S P,SHANBHAG S S,KETHIRI A R,SINGH V,SANGWAN V S. Simple limbal epithelial transplantation:long-term clinical outcomes in 125 cases of unilateral chronic ocular surface burns[J]. *Ophthalmology*,2016,123(5):1000-1010.

[27] FUNDERBURGH J L,FUNDERBURGH M L,DU Y. Stem cells in the limbal stroma[J]. *Ocul Surf*,2016,14(2):113-120.

[28] BRANCH M J,HASHMANI K,DHILLON P,JONES D R,DUA H S,HOPKINSON A. Mesenchymal stem cells in the human corneal limbal stroma[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*,2012,53(9):5109-5116.

[29] VERÉB Z,PÓLISKA S,ALBERT R,OLSTAD OK,BORATKÓ A,CSORTOS C,*et al.* Role of human corneal stroma-derived mesenchymal-like stem cells in corneal immunity and wound healing[J]. *Sci Rep*,2016,6:26227.

[30] THILL M,SCHLAGNER K,ALTENÄHR S,ERGÜN S,FARAGHER RG,KILIC N,*et al.* A novel population of repair cells identified in the stroma of the human cornea[J]. *Stem Cells Dev*,2007,16(5):733-745.

[31] BASU S,HERTSENBERG A J,FUNDERBURGH M L,BURROW M K,MANN M M,DU Y,*et al.* Human limbal biopsy-derived stromal stem cells prevent corneal scarring[J]. *Sci Transl Med*,2014,6(266):266ra172.

[32] DEMIRAYAK B,YÜKSEL N,ÇELİK O S,SUBAŞI C,DURUKSU G,UNAL Z S,*et al.* Effect of bone marrow and adipose tissue-derived mesenchymal stem cells on the natural course of corneal scarring after penetrating injury[J]. *Exp Eye Res*,2016,151:227-235.

[33] BARTAKOVA A,KUNZEVITZKY N J,GOLDBERG J L. Regenerative cell therapy for corneal endothelium[J]. *Curr Ophthalmol Rep*,2014,2(3):81-90.

[34] JOYCE N C,HARRIS D L,MARKOV V,ZHANG Z,SAITTA B. Potential of human umbilical cord blood mesenchymal stem cells to heal damaged corneal endothelium[J]. *Mol Vis*,2012,18:547-564.

[35] JU C,ZHANG K,WU X. Derivation of corneal endothelial cell-like cells from rat neural crest cells *in vitro* [J]. *PLoS One*,2012,7(7):e42378.

[36] MEEKINS L C,ROSADO-ADAMES N,MADDALA R,ZHAO J J,RAO P V,AFSHARI N A. Corneal endothelial cell migration and proliferation enhanced by rho kinase (ROCK) inhibitors in *in vitro* and *in vivo* models [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*,2016,57(15):6731-6738.

[37] ZHANG K,PANG K,WU X. Isolation and transplantation of corneal endothelial cell-like cells derived from in-vitro-differentiated human embryonic stem cells [J]. *Stem Cells Dev*,2014,23(12):1340-1354.

[38] SONG Q,YUAN S,AN Q,CHEN Y,MAO F F,LIU Y,*et al.* Directed differentiation of human embryonic stem cells to corneal endothelial cell-like cells:A transcriptomic analysis [J]. *Exp Eye Res*,2016,151:107-114.



《眼科新进展》杂志征订启事

《眼科新进展》杂志是由新乡医学院主办的眼科学高级学术刊物,创刊于1980年,大16开,100页,国内外公开发行。1999年加入国家科技部《万方数据系统科技期刊群》和《中国学术期刊(光盘版)》,1997年被上海医科大学图书馆选定为医学类核心期刊,2000年被美国《化学文摘》收录,2001年被俄罗斯《文摘杂志》收录,自2002年连续入选中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊),自2008年连续入选中国中文核心期刊,并连续被评为河南省二十佳科技期刊。2009年入选WHO西太平洋地区医学索引(WPRIM),并被评为RCCSE中国核心学术期刊。国际标准连续出版物号为:ISSN 1003-5141,国内统一刊号:CN 41-1105/R,邮发代号:36-42。

本刊辟有名家讲坛(述评)(Editorial)、实验研究(Experimental study)、应用研究(Applied study)、文献综述(Review article)、海外信息(Overseas information)、消息(News)、读者来信(Letters)等栏目。本刊读者对象主要是眼科学临床、科研和教学工作者。欢迎国内外眼科医学工作者踊跃投稿和订阅。国内每期定价10.00元,全年定价120.00元。如错过邮局订阅,可直接汇款到我刊编辑部。联系地址:河南省新乡市金穗大道601号,新乡医学院期刊社《眼科新进展》杂志编辑部,邮编:453003。联系电话:0373-3029404;E-mail:ykxjz@xxmu.edu.cn、ykxjz@163.com;网址:http://www.ykxjz.com